

2012 Noviembre, 3(2): 1-1

## **Estrés oxidativo y disfunción metabólica hepática inducida por administración de dieta rica en fructosa: su prevención por co-administración de un agente antioxidante.**

Autores: <sup>1</sup>Castro MC, <sup>1</sup>Francini F, <sup>2</sup>Schinella G, <sup>1</sup>Gagliardino JJ, <sup>1</sup>Massa ML.

Lugar de Trabajo: <sup>1</sup>CENEXA. Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (UNLP-CCT La Plata-CONICET) y <sup>2</sup>Cátedra de Farmacología Básica, Facultad de Ciencias Médicas UNLP, La Plata, Argentina

E-mail de contacto: mccastro05@yahoo.com.ar

### **Introducción**

En los últimos años se registró un incremento global del consumo de calorías y jarabes ricos en fructosa, hecho que contribuiría a la actual epidemia de obesidad y DMT2. La alteración hepática del metabolismo de carbohidratos y lípidos es, probablemente, la primera y más significativa consecuencia de estos cambios. La sobrecarga de fructosa promueve la acumulación de ROS con el consecuente estrés oxidativo (EO), que desencadenaría cambios metabólicos, insulinoresistencia (IR) hepática e inflamación. De ser correcta esta hipótesis, la administración de un antioxidante ( $\alpha$ -ácido lipoico) prevendría el desarrollo de tales alteraciones.

### **Objetivos**

estudiar el efecto de la co-administración de  $\alpha$ -ácido lipoico (AL) sobre la IR, el EO, marcadores de inflamación y mecanismos involucrados en la adaptación metabólica hepática frente a la sobrecarga de fructosa y a los cambios hormonales inducidos por la administración de DRF

### **Materiales y Métodos**

se alimentaron ratas Wistar adultas durante 21 días, con dieta comercial sin o con el agregado de fructosa al 10 % en el agua de bebida y los mismos grupos más inyección i.p. de AL 35 mg/kg/día durante los últimos 5 días de tratamiento. Se determinaron glucemia (GOD-PAP), trigliceridemia (TG) (Kit comercial), insulinemia (RIA) y curva de tolerancia oral a la glucosa. En hígado se determinaron marcadores de EO (GSH, proteínas carboniladas), expresión génica (qPCR) y proteica (Wb) de enzimas antioxidantes (catalasa, SOD, GR), UCP2, PPARs y subunidades de NAD(P)H oxidasa; expresión de marcadores de inflamación (TNF $\alpha$ , Ikb $\alpha$ , NF-kB); expresión, distribución celular y actividad de glucoquinasa (GQ) y PFK2; expresión génica y actividad de glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) y glucosa-6-fosfato deshidrogenada (G6PDH) por fotometría; contenido de glucógeno; expresión génica de GPAT, FAS, SREBP1c, ChREBP y contenido de TG por histología; expresión y fosforilación de mediadores de la cascada de insulina (RI, IRS1, IRS2, PI3K).

### **Resultados**

1) La DRF induce hipertrigliceridemia, normoglucemia con hiperinsulinemia (IR), TGA, aumento de marcadores de EO, disminución de la expresión de enzimas antioxidantes, aumento de la actividad de la NAD(P)H oxidasa, inflamación y alteración hepática del metabolismo de lípidos (aumento expresión enzimas lipogénicas y depósito de TG) y glúcidos (aumento en la actividad de GQ, expresión y actividad de G6Pasa y G6PDH, depósito de glucógeno). El aumento en la actividad de GQ resultó de cambios en sus mecanismos de regulación postranccripcionales (translocación núcleo-citosol e interacción con PFK2) y no de cambios en su expresión. Asimismo aumentó la expresión de PPAR $\delta$  y UCP2 y disminuyó la de PPAR $\gamma$ .

2) La co-administración de AL, disminuyó la expresión de marcadores de EO, normalizó la disfunción metabólica y mejoró la sensibilidad a la insulina. También el desarrollo del estado de inflamación hepático inducido por la DRF.

### **Conclusión**

2012 Noviembre, 3(2): 1-1

1) Los cambios metabólicos observados representarían un mecanismo adaptativo a la sobrecarga de sustrato, mediante el cual el hígado redirige su metabolismo oxidativo a una vía no oxidativa, reduciendo el aporte de combustibles a la mitocondria y por ende la producción de ROS.

2) El aumento de la UCP2 sería un mecanismo alternativo tendiente a atenuar la formación de ROS en estos animales. Este cambio estaría modulado por la expresión de PPARs.

3) El aumento de la vía de las pentosas (y de la generación de NAD(P)H), activaría a la NAD(P)H oxidasa, estableciéndose así un círculo vicioso en la generación de EO.

4) Estos datos sugieren que el EO podría ser el evento causal inicial, responsable de la disfunción metabólica hepática, la IR y la reacción inflamatoria.

En función de estos resultados, el uso de antioxidantes podría ser una estrategia útil para la prevención y tratamiento de la DMT2 y otros factores de riesgo cardiovascular desencadenados por el consumo de dietas desbalanceadas.